Deutscher Bundestag **Drucksache 15/3164**
15. Wahlperiode 18. 05. 2004

Unterrichtung
durch den Bundesrat

Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes
– Drucksachen 15/2109, 15/2849 –

Anrufung des Vermittlungsausschusses

Der Bundesrat hat in seiner 799. Sitzung am 14. Mai 2004 beschlossen, zu dem vom Deutschen Bundestag am 2. April 2004 verabschiedeten Gesetz zu verlangen, dass der Vermittlungsausschuss gemäß Artikel 77 Abs. 2 des Grundgesetzes aus folgenden Gründen einberufen wird:

1. **Zu Artikel 1 Nr. 11 Buchstabe a0 – neu –**
   (§ 13 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2a – neu – AMG)

   In Artikel 1 Nr. 11 ist nach Buchstabe a folgender Buchstabe einzufügen:

   ‚a0) In Absatz 2 Satz 1 wird nach Nummer 2 folgende Nummer eingefügt:

   „2a. der Träger eines Krankenhauses, soweit er im Besitz einer Betriebserlaubnis für eine Apotheke ist, sowie Apotheken, die einen Versorgungsvertrag gemäß § 14 Apothekengesetz mit einem Krankenhaus abgeschlossen haben, für die Herstellung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung im versorgten Krankenhaus verwendet werden,“‘.

   Begründung

   Der ursprüngliche, unterstützenswerte Änderungsantrag der Fraktion der SPD beim Deutschen Bundestag sah vor, dass Krankenhausapotheken Prüfpräparate ohne Herstellungserlaubnis herstellen können sollten. Da insbesondere in Universitätskliniken Therapieoptimierungsstudien oder andere klinische Prüfungen ohne Unterstützung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, sollte so einer Forderung aus der Praxis Rechnung getragen werden. Öffentliche, krankenhausversorgende Apotheken könnten gleichgestellt werden.

2. **Zu Artikel 1 Nr. 11 Buchstabe a1**
   (§ 13 Abs. 2 Satz 1 Nr. 6 AMG)

   In Artikel 1 Nr. 11 Buchstabe a1 ist § 13 Abs. 2 Satz 1 Nr. 6 wie folgt zu fassen:

   „6. der Beauftragte eines Sponsors für die Änderung des Verfalldatums auf Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, unter der Verantwortung einer Person mit Sachkenntnis nach § 15.“

   Begründung

   In § 4 Abs. 5 des Entwurfs der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung klinischer Prüfungen wird bezüglich der Herstellung sowie der Einfuhr auf den Annex 13 des GMP-Leitfadens verwiesen. Dieser sieht in Ziffer 33 in Ausnahmefällen auch eine Umkennzeichnung des Verfalldatums außerhalb einer Herstellungserlaubnis vor. In § 11a Abs. 7 des Entwurfs der Dritten Verordnung zur Änderung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer wird näher ausgeführt, dass zu diesem Zwecke ein Zusatzetikett angebracht werden soll. Dies ist streng genommen ein Herstellungsschritt. Um einen Widerspruch zum AMG zu vermeiden, das für jede derartige Herstellungstätigkeit eine Erlaubnispflicht vorsieht, ist die vorgesehene Ausnahmeregelung zwingend geboten. Sie dient darüber hinaus einer Entbürokratisierung, ohne die Sicherheit der Prüfpräparate zu beeinträchtigen.

3. **Zu Artikel 1 Nr. 13 Buchstabe b** (§ 14 Abs. 4 AMG) und **Nr. 15** (§ 19 Abs. 4 AMG)

   In Artikel 1 Nr. 13 Buchstabe b ist § 14 Abs. 4 wie folgt zu fassen:

„(4) Abweichend von Absatz 1 Nr. 6 kann die Prüfung der Arzneimittel teilweise außerhalb der Betriebsstätte in beauftragten Betrieben durchgeführt werden, wenn bei diesen hierfür geeignete Räume und Einrichtungen vorhanden sind und gewährleistet ist, dass die Prüfung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgt und der Kontrollleiter seine Verantwortung wahrnehmen kann.“

Als Folge ist Artikel 1 Nr. 15 zu streichen.

Begründung

Bei der Herstellung von Prüfpräparaten in einer Apotheke handelt es sich nicht um eine apothekenübliche Tätigkeit. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit sollte hier keine Ausnahme von dem Erfordernis einer Herstellungserlaubnis gelten.

4. **Zu Artikel 1 Nr. 26**
(§ 40 Abs. 1 Satz 2a – neu – und 2b – neu – AMG)

In Artikel 1 Nr. 26 sind in § 40 Abs. 1 nach Satz 2 folgende Sätze einzufügen:

„Bei multizentrischen Prüfungen genügt ein Votum. Die zuständige Ethik-Kommission entscheidet auch bei multizentrischen klinischen Prüfungen in eigener Verantwortung.“

Begründung

Artikel 7 der GCP (Good Clinical Practice) – Richtlinie fordert für multizentrische klinische Prüfungen die Stellungnahme einer einzigen Ethik-Kommission pro Mitgliedstaat. Eine Vereinfachung des komplexen Ethik-Kommissionsverfahrens ist dringend erforderlich. Mit der Formulierung zum Votum bei multizentrischen klinischen Prüfungen soll es künftig nicht mehr verpflichtend vorgeschrieben sein, in jedem Einzelfall Benehmen mit anderen Ethik-Kommissionen herzustellen. Ungeachtet dessen steht es der zuständigen Ethik-Kommission frei, die örtlichen Ethik-Kommissionen zu beteiligen. Die Beteiligung von bis zu 52 verschiedenen Ethik-Kommissionen erfordert erhebliche Ressourcen und stellt einen erheblichen Standortnachteil dar, ohne den Schutz der Prüfungsteilnehmer zu verbessern.

5. **Zu Artikel 1 Nr. 26** (§ 40 Abs. 5 Satz 2 AMG)

In Artikel 1 Nr. 26 ist § 40 Abs. 5 Satz 2 wie folgt zu fassen:

„Die Kontaktstelle ist bei den zuständigen Bundesoberbehörden einzurichten.“

Begründung

Infolge der neu eingeführten Genehmigungspflicht für klinische Prüfungen durch die Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut – Bundesamt für Sera und Impfstoffe (PEI) laufen bei diesen nunmehr alle Informationen/Unterlagen über die klinischen Prüfungen zusammen (z. B. Daten über Beginn, Verlauf, Beendigung und Ergebnisse einer klinischen Prüfung), die den Überwachungsbehörden der Länder nicht vorliegen. Durch notwendige Anfragen bei der zuständigen Bundesoberbehörde entstünden unnötiger Verwaltungsaufwand und Zeitverzögerungen. Darüber hinaus gäben dezentrale Kontaktstellen möglicherweise voneinander abweichende Auskünfte, die eher zur Verunsicherung als zur Information der Prüfungsteilnehmer führen könnten.

6. **Zu Artikel 1 Nr. 28** (§ 42 Abs. 1 Nr. 2,
Abs. 2 Nr. 2 und
Abs. 3 Nr. 3 AMG)

In Artikel 1 Nr. 28 ist § 42 wie folgt zu ändern:

a) In Absatz 1 Nr. 2 und in Absatz 2 Nr. 2 sind jeweils die Wörter „einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern“ zu streichen.

b) In Absatz 3 Nr. 3 sind die Wörter „, auch mit Angaben zur angemessenen Beteiligung von Frauen und Männern als Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern,“ zu streichen.

Begründung

Der Bundesrat begrüßt, dass die unterschiedliche Wirkungsweise von Arzneimitteln bei Frauen und Männern stärkeres Gewicht in der klinischen Prüfung erhalten soll. Gleichwohl gibt es Arzneimittel, deren Wirkungsweise bei Frauen und Männern zwar unterschiedlich sein kann, die aber bei Frauen zusätzlich schädigende Wirkungen hervorrufen könnten.

Insbesondere zum Schutz von Frauen im gebärfähigen Alter, zum Schutz ungeborenen Lebens und im Hinblick auf mögliche Risiken bei zukünftigen Schwangerschaften kann der Verzicht der Einbeziehung von Frauen in klinische Prüfungen sinnvoll sein. Daher sollte diese Bestimmung nicht in die Versagungsgründe für die behördliche Genehmigung einer klinischen Prüfung aufgenommen werden.

Aus den genannten Gründen sollte es der Ethik-Kommission überlassen bleiben, zu prüfen, ob Frauen und Männer in angemessener Weise an der klinischen Prüfung beteiligt werden. Deshalb wird der gleich lautende Passus in § 42 Abs. 3 Nr. 2 AMG als sinnvoll erachtet.

7. **Zu Artikel 1 Nr. 28**
(§ 42 Abs. 1 letzter Satz – neu – AMG)

In Artikel 1 Nr. 28 ist dem § 42 Abs. 1 folgender Satz anzufügen:

„Die Haftung der Mitglieder der nach Landesrecht zuständigen Ethik-Kommission und der Körperschaft, in deren Dienst sie stehen, wird auf Vorsatz und grobe Fahrlässigkeit beschränkt.“

Begründung

Bisher nahmen die Ethik-Kommissionen eine Beratungsfunktion wahr; ein negatives Votum war kein endgültiges Versagungskriterium für den Beginn einer klinischen Prüfung. Mit der 12. AMG-Novelle soll sich die Funktion der Ethik-Kommission dahin gehend ändern, dass ihre zustimmende Bewertung für den Sponsor bei der Durchführung einer klinischen Prüfung zwingend erforderlich ist.

Daraus ergibt sich die ungelöste Haftungsfrage bei Verfahrensfehlern der Ethik-Kommission, die sich zum Nachteil der Sponsoren auswirken. Die Körperschaft,

bei der die Ethik-Kommission angesiedelt ist, haftet dem Sponsor gegenüber verschuldensabhängig gemäß § 839 BGB i. V. m. Artikel 34 GG. Im Interesse der Beibehaltung der Handlungsfähigkeit der beitragsfinanzierten Landesärztekammern, bei welchen Ethik-Kommissionen angesiedelt sind, erscheint eine Haftungsbeschränkung angebracht. Unter den Bedingungen des vorliegenden Gesetzes sehen manche Ethik-Kommissionen ihre weitere Tätigkeit in Frage gestellt.

Eine Haftungsbegrenzung auf qualifiziertes Verschulden (z. B. grobe Fahrlässigkeit) ist nach Rechtsprechung und herrschende Lehre zulässig, MünchKomm BGB, 4. Auflage, München 2004, Papier, § 839, Rn. 336 ff. m. w. N.; a. A. Brun-Otto Bryde, in: von Münch/Kunik, GGK II, 5. Auflage 2001, Rn. 30 zu Artikel 30.

Bei einer landesgesetzlichen Begrenzung der Haftung, z. B. in den Heilberufekammergesetzen, lebt die Eigenhaftung des Beamten nach § 839 BGB gegenüber dem Geschädigten auch für leichte Fahrlässigkeit wieder auf. (Papier a. a. O. Rn. 339). Eine Beschränkung der Haftung des Beamten nach § 839 BGB ist daher nur durch ein förmliches Bundesgesetz zulässig (Papier a. a. O. Rn. 340).

8. **Zu Artikel 1 Nr. 29**
(§ 42a Abs. 5 Satz 1 und Satz 2 – neu – AMG)

In Artikel 1 Nr. 29 ist § 42a Abs. 5 wie folgt zu ändern:

a) In Satz 1 sind die Wörter „Wenn Tatsachen die Annahme rechtfertigen," durch die Wörter „Wenn der zuständigen Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Tätigkeit Tatsachen bekannt werden, die die Annahme rechtfertigen," zu ersetzen.

b) Folgender neuer Satz ist anzufügen:

„Maßnahmen der zuständigen Überwachungsbehörde gemäß § 69 bleiben davon unberührt."

Begründung

Durch die Änderung in Satz 1 wird klargestellt, dass die zuständige Bundesoberbehörde die zuständigen Länderbehörden nicht beauftragen kann, entsprechende Tatbestände aufzudecken und zu berichten, sondern dass die Tatbestände der zuständigen Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer eigenen Tätigkeit bekannt werden müssen.

Der neu eingeführte § 42a Abs. 5 AMG sieht vor, dass die Bundesoberbehörde Maßnahmen ergreift, wenn „Tatsachen die Annahme rechtfertigen, dass der Sponsor, ein Prüfer oder ein anderer Beteiligter seine Verpflichtungen im Rahmen der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung nicht mehr erfüllt". Der Wortlaut dieser Bestimmung berücksichtigt nicht, dass die Länder im Rahmen ihrer Überwachungstätigkeit nach § 64 auch Maßnahmen ergreifen können müssen.

Die in § 69 aufgezählten Maßnahmen der zuständigen Behörden (Landesbehörden) betreffen insbesondere die Herstellung von Arzneimitteln. Die Aufzählung ist zwar nicht abschließend, aber die vorliegende Fassung des § 42a Abs. 5 AMG wurde bereits in den Behörden so unterschiedlich interpretiert, dass eine Klarstellung des Gewollten dringend erforderlich scheint.

9. **Zu Artikel 1 Nr. 45a – neu –** (§ 65 Abs. 3 – neu – AMG)

In Artikel 1 ist nach Nummer 45 folgende Nummer einzufügen:

‚45a. In § 65 Abs. 3 werden nach dem Wort „ist" die Wörter „durch den pharmazeutischen Unternehmer" eingefügt.'

Begründung

Arzneimittelproben für die amtliche Überwachung werden i. d. R. beim Hersteller bzw. pharmazeutischen Unternehmer entnommen. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ist es jedoch erforderlich, auch aus der Handelskette zur Prüfung der Stabilität Proben zu entnehmen, bei denen bereits mehr als 50 Prozent der Laufzeit abgelaufen ist. Auch können Fälschungen durch Probenahme in der Handelskette aufgedeckt werden.

Bislang verzichten die zuständigen Behörden auf eine Probenahme beim Großhandel insbesondere deshalb, da diesem durch die Behörde Ersatz für die entnommenen Arzneimittelpackungen zu leisten ist. Durch die vorgeschlagene Änderung wäre der für das entnommene Produkt verantwortliche pharmazeutische Unternehmer zur Leistung einer angemessenen Entschädigung z. B. durch Ersatz der Packungen verpflichtet. Verglichen mit der Probenziehung beim pharmazeutischen Unternehmer entsteht diesem durch die vorgeschlagene Lösung kein wirtschaftlicher Nachteil. Im Gegenteil entfallen die ansonsten entstehenden Verwaltungskosten einschließlich Reisekosten für die Probenahme entsprechender Arzneimittel beim pharmazeutischen Unternehmer. Die Regelung ermöglicht der Behörde, beim Großhandel gleichzeitig Proben mehrerer pharmazeutischer Unternehmer zu nehmen und dadurch personelle Ressourcen zu sparen.

10. **Zu Artikel 1 Nr. 63** (§ 105b AMG)

In Artikel 1 ist die Nummer 63 wie folgt zu fassen:

„63. In § 105b werden nach dem Wort „Zulassung" die Wörter „oder die Registrierung" eingefügt."

Begründung

Rückkehr zum ursprünglichen Entwurf; insbesondere kleine und mittlere Unternehmen sowie Hersteller pflanzlicher Arzneimittel, die in besonderem Maße vom Nachzulassungsverfahren betroffen sind, werden durch die geplante Regelung zur Aufhebung von Verjährungsfristen überproportional belastet. Die bisherigen Fristen wurden zum Teil in Gerichtsverfahren bestätigt. Insofern sollte für die betroffenen Unternehmen Vertrauensschutz gelten.

11. Die Tatbestände für nicht kommerzielle Therapieoptimierungsstudien der Wissenschaftler an deutschen Hochschulen sind den bewährten Verfahren von Forschung und Innovation anzupassen.

Begründung

Die vorliegende Novelle bezieht durch die Neu-Definition des Begriffs „Klinische Prüfungen" (§ 4 AMG-Novelle) auch nicht kommerzielle Therapieoptimie-

rungsstudien unter der Leitung von Wissenschaftlern an deutschen Hochschulen in die Vorschriften des AMG ein. Dadurch werden solche Studien grundsätzlich den gleichen Vorschriften unterworfen, wie sie für Studien der pharmazeutischen Industrie mit dem Ziel der Zulassung einer Substanz für ein bestimmtes Indikationsgebiet akzeptiert werden.

Diese grundsätzliche Gleichbehandlung verschiedener Studienformen ist weder aus Gründen einer verantwortbaren Forschung noch im Interesse der Patienten und Probanden notwendig.

Die zwölfte Novelle des Arzneimittelgesetzes ist aufgrund einer EU-Direktive erforderlich, die sich allerdings primär auf industriefinanzierte pharmazeutische Studien mit dem Ziel, neue Substanzen zuzulassen, bezieht. Ungeachtet dieser Intention wird jedoch weder in der Direktive noch in der aktuellen deutschen Adaptation eine Unterscheidung zwischen kommerzieller und nicht-kommerzieller klinischer Forschung getroffen. Dies ist für die universitäre Forschung bedeutend, da so genannte „Investigator-initiierte Studien" an universitären Einrichtungen durch Ärzte und Wissenschaftler in der Regel ohne jegliche finanzielle Unterstützung von kommerziellen Einrichtungen respektive der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden. Im Unterschied zu der rein kommerziellen Forschung der pharmazeutischen Industrie umfassen Investigator-initiierte Forschungsprojekte eine Vielzahl von Fragestellungen, die der kontinuierlichen Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung dienen und somit wesentliche Promotoren des Fortschritts in Medizin und Forschung sind.

Mit der Neuformulierung des AMG werden die Qualitätsstandards GCP und GMP (Good Manufacturing Practice) gesetzlich verankert und müssen nun bei allen klinischen Studien berücksichtigt werden. Ziel dieser Maßnahme ist eine Steigerung der Qualitätsstandards von klinischen Studien und beinhaltet, dass vor dem Beginn jeglicher Studie die Genehmigung durch die Bundesoberbehörde einzuholen ist. Dieser Vorgang setzt eine komplexe, umfangreiche Dokumentation voraus, die u. a. präklinische Aspekte (Fertigungsprozess des Arzneimittels, Galenik, Qualität der Datenerhebung, Sicherheit, Toxikologie und pharmakologische Daten des Arzneimittels) sowie klinische Informationen (laufende klinische Studien zur bestehenden vorgelegten Thematik, klinische Ergebnisse anderer Studien zum gleichen Präparat) umfasst. Derartig umfangreiche Informationen können in der Regel nicht ohne substanzielle Unterstützung auch durch die pharmazeutische Industrie erreicht werden. Darüber hinaus müssen umfangreiche Pharmakovigilanz-Instrumente etabliert und aufwendige Report-Prozeduren (periodische Sicherheitsreports, periodische Reports über den Studienstatus, Amendments und Studienfinalisierung) eingeführt und bei zukünftigen Studien streng befolgt werden.

Im Falle einer „Investigator-initiierten Studie" wird die Universität direkt zum „Sponsor" einer Studie und ist verantwortlich für die Durchführung aller oben genannten Kriterien.

Damit wird die Durchführung „Investigator-initiierter Studien" zukünftig in erheblichem Umfang aufwändiger, insbesondere durch das Ausmaß der administrativen Rahmenbedingungen, die zeitaufwändig sind und professionelle Strukturen mit ausgebildetem und zertifiziertem Personal an Universitäten voraussetzen. Die sich weiterhin aus dem GMP ergebenden Konsequenzen für die Prüfsubstanzbereitstellung werden zu Mehrkosten führen. Ohne erhebliche zusätzliche finanzielle Unterstützung von klinischer Forschung im universitären Bereich wird es nach Umsetzung der zwölften AMG-Novelle nur noch erschwert oder nicht mehr möglich sein, nicht-kommerzielle wissenschaftliche oder durch klinische Fragestellungen initiierte Studien in Deutschland durchführen zu können.

Die Regelungen der Novelle führen zu einer deutlichen Verschlechterung der Innovationsfähigkeit deutscher Hochschulen und zu nicht akzeptablen Rahmenbedingungen im internationalen Vergleich. Die beantragte Anpassung des novellierten AMG zielt deshalb darauf ab, dass Therapieoptimierungsstudien weiterhin verantwort-, finanzier- und administrierbar bleiben, ohne in der Abwägung der Interessen heutiger Patienten und Probanden mit den Interessen zukünftiger Patienten, die von einer Therapieoptimierung partizipieren, einseitig zu entscheiden.

Gesamtherstellung: H. Heenemann GmbH & Co., Buch- und Offsetdruckerei, Bessemerstraße 83–91, 12103 Berlin
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Amsterdamer Str. 192, 50735 Köln, Telefon (02 21) 97 66 83 40, Telefax (02 21) 97 66 83 44
ISSN 0722-8333